

## Скрытые возможности профилактики ишемического инсульта у больных с заболеваниями, обусловленными атеросклерозом: результаты дополнительного анализа рандомизированных исследований ривароксабана

Гиляревский С. Р.

При решении вопроса о внедрении в клиническую практику клинических препаратов все более актуальным становится определение соотношения между пользой терапии и ее нежелательными эффектами, а также выявление клинически значимых дополнительных преимуществ новых подходов к лечению, которые нередко удается выявить при анализе дополнительных показателей или в ходе выполнения вторичных анализов данных об участниках рандомизированных контролируемых исследований. Несмотря на отсутствие строгой доказательной силы результатов таких анализов, они нередко формируют мнение о возможности использования лекарственных средств в определенной клинической ситуации.

В статье рассматриваются новые данные о перспективах применения низких доз ривароксабана (2,5 мг 2 раза/сут.), которые были получены в ходе выполнения не только основных анализов, но и вторичных анализов данных, полученных в рандомизированных исследованиях, включавших больных с обусловленными атеросклерозом сердечно-сосудистыми заболеваниями и синусовым ритмом.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, ривароксабан, низкие дозы.

**Отношения и деятельность:** публикация подготовлена при поддержке компании АО «БАЙЕР», PP-XAR-RU-0290-1.

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия.

Гиляревский С. Р. — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии, ORCID: 0000-0002-8505-1848.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
sgilarevsky@rambler.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АСК — ацетилсалициловая кислота, ДААТ — двухкомпонентная антиагрегантная терапия, ИМ — инфаркт миокарда, ИНУИ — инсульт с неустановленным источником, КБС — коронарная болезнь сердца, мШР — модифицированная шкала Ранкина, ОКС — острый коронарный синдром, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

**Рукопись получена** 31.01.2020

**Рецензия получена** 17.02.2020

**Принята к публикации** 18.02.2020



**Для цитирования:** Гиляревский С. Р. Скрытые возможности профилактики ишемического инсульта у больных с заболеваниями, обусловленными атеросклерозом: результаты дополнительного анализа рандомизированных исследований ривароксабана. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2):3747. doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3747

## Latent opportunities for the prevention of ischemic stroke in patients with atherosclerosis-related diseases: additional analysis of randomized trials on rivaroxaban

Gilyarevskiy S. R.

Practical introduction of drugs requires determining the relationship between the benefits of its use and adverse effects, as well as identifying clinically significant additional benefits of new treatment approaches by analyzing additional parameters or reanalyzing data of randomized controlled trials. Despite the lack of evidence of such analyzes, they often affect the prospects of using drugs in a particular clinical situation.

The article discusses new data on the prospects for the use of low-dose rivaroxaban (2.5 mg 2 times a day), which were obtained not only in initial analyzes, but also secondary analyzes of data obtained in randomized trials involving patients with atherosclerosis-related cardiovascular diseases and sinus rhythm.

**Key words:** ischemic stroke, rivaroxaban, low doses.

**Relationships and Activities:** this study was supported by AO Bayer, PP-XAR-RU-0290-1.

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia.

Gilyarevskiy S. R. ORCID: 0000-0002-8505-1848.

**Received:** 31.01.2020 **Revision Received:** 17.02.2020 **Accepted:** 18.02.2020

**For citation:** Gilyarevskiy S. R. Latent opportunities for the prevention of ischemic stroke in patients with atherosclerosis-related diseases: additional analysis of randomized trials on rivaroxaban. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):3747. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3747

Усовершенствование тактики лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в большинстве случаев основывается на результатах крупных рандомизированных клинических исследо-

ваний (РКИ). Причем эффекты применения более современных методов лечения могут сравниваться либо со стандартным подходом к лечению, либо с плацебо или имитацией вмешательства. В ходе

выполнения РКИ устанавливается преимущество одного вмешательства по сравнению с другим или подтверждается гипотеза о не менее высокой эффективности применения более современного вмешательства по сравнению со стандартным. В любом случае, в группе вмешательства и группе контроля исследуемые препараты добавляют к базовой терапии, эффективность которой ранее была подтверждена в РКИ. Очевидно, что чем совершеннее становится базовая терапия, тем меньше будут преимущества новой исследуемой терапии. Следовательно, при решении вопроса о ее внедрении в клиническую практику более актуальными становятся определение соотношения между пользой терапии и ее нежелательными эффектами, а также выявление клинически значимых дополнительных преимуществ новых подходов к лечению, которые нередко удается выявить при анализе дополнительных показателей или в ходе выполнения вторичных анализов данных об участниках РКИ.

В статье будут рассматриваться новые данные о перспективах применения низких доз ривароксабана (2,5 мг 2 раза/сут.), которые были получены в ходе выполнения не только основных анализов, но и вторичных анализов данных, полученных в РКИ, включавших больных с ССЗ, обусловленными атеросклерозом, и с синусовым ритмом.

#### **Доказательная история попыток улучшения прогноза больных с острым коронарным синдром за счет приема антикоагулянтов**

У больных, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), сохраняется риск развития рецидива осложнения ССЗ, несмотря на применение стандартной лекарственной терапии, включающей длительный прием таких антиагрегантов, как ацетилсалициловая кислота (АСК) и ингибиторы рецепторов аденозиндифосфата. Такой риск может быть отчасти обусловлен повышенным образованием тромбина, которое сохраняется и после купирования острых проявлений заболевания [1]. В связи с этим представляла интерес оценка эффективности приема антикоагулянтов после перенесенного ОКС. Вначале были получены данные о снижении риска развития осложнений ССЗ у больных, которые в дополнение к АСК принимали антикоагулянт варфарин [2]. Однако длительное использование варфарина у таких больных ограничено в связи с проблемами, возникающими при его применении, а также увеличением риска развития кровотечений. Прием ингибитора фактора IIа ксимелагатрана после инфаркта миокарда (ИМ) приводил к снижению риска развития осложнений ССЗ, но использование препарата сопровождалось токсическим влиянием на печень [3, 4].

В ходе выполнения двойного слепого плацебо-контролируемого исследования II фазы RE-DEEM

(Randomized Dabigatran Etxilate Dose Finding Study in Patients With Acute Coronary Syndromes Post Index Event With Additional Risk Factors for Cardiovascular Complications Also Receiving Aspirin and Clopidogrel) [5], включавшего больных с ОКС (n=1861), добавление разных доз дабигатрана в двукратном режиме 50 мг, 75 мг, 110 мг или 150 мг в течение 6 мес. приводило к статистически значимому увеличению относительного риска развития тяжелых или слабовыраженных клинически значимых кровотечений на 77, 117, 292 и 327%, соответственно. Применение всех доз дабигатрана приводило к статистически значимому уменьшению концентрации D-димера в крови, но исследование не имело достаточной статистической мощности для оценки влияния терапии на риск развития осложнений ССЗ. Тем не менее, с учетом отсутствия какой-либо тенденции к снижению риска осложнений ССЗ, дальнейшие исследования III фазы не проводились.

Результаты исследования APPRAISE-2 (Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events 2) [6], остановленного досрочно в связи с отсутствием положительного баланса польза-риск и включавшего 7392 больных с недавно перенесенным ОКС и высоким риском развития неблагоприятных исходов, свидетельствовали о том, что добавление к стандартной антиагрегантной терапии ингибитора Ха фактора апиксабана по 5 мг 2 раза/сут. по сравнению с плацебо не приводило к статистически значимому снижению основного показателя смертности от осложнений ССЗ, частоты развития ИМ или ишемического инсульта: такие исходы развились у 7,5 и 7,9% больных, соответственно (отношение рисков (ОР) 0,95 при 95% доверительном интервале (ДИ) 0,80-1,11; p=0,51). Причем в группе апиксабана по сравнению с группой плацебо статистически значимо увеличивалась частота развития тяжелых кровотечений по классификации TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction): такие исходы в группе апиксабана и группе плацебо развились у 1,3 и 0,5% больных, соответственно (ОР 2,59 при 95% ДИ 1,50-4,46; p=0,001), а также увеличивалась частота развития внутричерепных кровоизлияний и смертельных кровотечений.

В отличие от ранее выполненных РКИ, результаты исследования ATLAS ACS 2-TIMI 51 (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome — Thrombolysis In Myocardial Infarction 51) свидетельствовали о статистически значимом снижении комбинированного показателя, включающего такие неблагоприятные клинические исходы, как смерть от осложнений ССЗ, ИМ и инсульт, за счет добавления ривароксабана 2,5 мг или 5 мг 2 раза/сут. к двухкомпонентной антиагрегантной терапии (ДААТ) АСК и тиенопиридиновым производным в сравнении с только ДААТ у больных, которые недавно пере-

несли ОКС [7]. Частота развития исходов, включенных в основной показатель эффективности, достигала 8,9 и 10,7%, соответственно (ОР 0,84 при 95% ДИ 0,74-0,96;  $p=0,008$ ). Причем добавление ривароксабана сопровождалось увеличением риска развития тяжелых кровотечений и внутричерепных кровоизлияний, но не влияло на риск развития смертельных кровотечений.

#### **Влияние приема низких доз ривароксабана на риск развития инсульта у больных, перенесших ОКС**

Результаты анализа каждого компонента основного показателя эффективности по отдельности свидетельствовали о том, что прием ривароксабана по сравнению с плацебо в ходе выполнения РКИ ATLAS ACS 2-TIMI 51 сопровождался статистически значимым снижением риска смерти от осложнений ССЗ, включая смерть от причин, связанных с кровотечением (ОР 0,80;  $p=0,04$ ); риска развития ИМ (ОР 0,85;  $p=0,047$ ). В целом частота развития любого инсульта была небольшой: в группе ривароксабана 2,5 мг 2 раза/сут., группе ривароксабана 5 мг 2 раза/сут. и группе плацебо она составляла 1,4; 1,7 и 1,2%, соответственно. Кроме того, обращает на себя внимание сходная частота развития ишемического инсульта в указанных группах, которая составляла 1; 0,9 и 1%, соответственно.

В то же время, по мнению экспертов, имеются теоретические предпосылки к снижению тяжести перенесенного инсульта при применении препаратов, снижающих концентрацию тромбина в центральной нервной системе. Считается, что повышение концентрации тромбина после развития ишемии мозга может хотя бы отчасти обуславливать отрицательные последствия для больных, у которых развился инсульт [8]. Имеется связь между повышением уровня тромбина в центральной нервной системе и развитием апоптоза нейронов, ответной воспалительной реакцией, увеличением свободнорадикального окисления, разрушением стенки сосудов, уменьшением размера клеток и дегенерацией нейронов [8-10]. Подавление Ха фактора приводит к уменьшению образования тромбина и, следовательно, может снизить вероятность развития апоптоза нейронов, а также улучшить клинические исходы инсульта, оцениваемые по неврологическим показателям.

Полученные данные о влиянии приема низкой дозы ривароксабана у больных, перенесших ОКС, на риск развития инсульта представляются важными, так как инсульт остается одной из главных причин смерти и потери лет жизни ввиду инвалидности [11]. Имеются данные о том, что большую часть инсультов (~77%) составляют впервые развившиеся инсульты [12], что подчеркивает важность первичной профилактики этого тяжелого осложнения сосудистого заболевания. Известно, что при наличии атероскле-

роза увеличивается риск развития инсульта [13, 14], и прием АСК (в сочетании со снижением артериального давления (АД) и применением статинов) рекомендуется для профилактики развития осложнений ССЗ. Однако установлено, что прием АСК с целью первичной или вторичной профилактики снижает относительный риск развития тяжелых осложнений ССЗ (ИМ, инсульта или смерти от осложнений ССЗ) лишь на 12 и 19%, соответственно [15]. Именно поэтому актуальной оставалось усовершенствование антитромботической терапии с целью профилактики развития тяжелых осложнений ССЗ.

Для оценки связи между применением 2 доз ривароксабана и развитием исходов, оцениваемых по неврологическим показателям, у участников исследования ATLAS ACS 2-TIMI 51, которые в ходе выполнения исследования перенесли инсульт, был выполнен поисковый анализ [16]. Следует еще раз напомнить, что инсульт был заранее определенным показателем, который подтверждался членами независимого комитета. Неврологические показатели измеряли с помощью модифицированной шкалы Ранкина — мШР (шкала от 0 до 6 баллов; наибольший показатель соответствует более тяжелым функциональным нарушениям; оценке 0 баллов соответствует отсутствие неврологических симптомов, оценке 6 баллов — смерть). Считалось, что у больного “отсутствуют симптомы или имеется слабовыраженная инвалидность” при оценке по мШР от 0 до 2 баллов, и имеется “инвалидизирующий или смертельный инсульт” при оценке по мШР от 3 до 6 баллов. При оценке результатов использовали модифицированный анализ, выполненный исходя из допущения, что у всех больных применялось назначенное лечение.

В целом в ходе выполнения РКИ ATLAS ACS 2-TIMI 51 инсульт развился у 141 больного: в группе плацебо, группе ривароксабана по 2,5 мг 2 раза/сут. и ривароксабана по 5 мг 2 раза/сут. развился у 41, 46 и 54 больных, соответственно. В связи с отсутствием результатов оценки с помощью мШР из анализа были исключены данные трёх, пяти и пяти (соответственно) больных из групп плацебо, ривароксабана 2,5 мг 2 раза/сут. и ривароксабана 5 мг 2 раза/сут. Таким образом, в анализ были включены данные о 128 больных, перенесших инсульт. В целом в 69,5% случаев инсульт был ишемический, в 26,6% — геморрагический и в 3,9% случаев был ИНУИ (инсульт из неустановленного источника). Прием ривароксабана по 2,5 мг 2 раза/сут. по сравнению с плацебо сопровождался статистически значимым снижением частоты развития инвалидизирующего или смертельного инсульта (такой инсульт при приеме ривароксабана в указанной дозе и приеме плацебо в целом развился у 17,1 и 52,6% больных, соответственно;  $p=0,001$ ). Результаты дальнейшего анализа в зависимости от типа инсульта свидетельствовали о статистически значимом снижении

частоты развития инвалидирующего или смертельного инсульта ишемической природы при применении ривароксабана по 2,5 мг 2 раза/сут. по сравнению с плацебо ( $p < 0,001$ ). Следует отметить, что сходная тенденция к уменьшению частоты инвалидирующего или смертельного инсульта при приеме ривароксабана по 2,5 мг 2 раза/сут. по сравнению с плацебо наблюдалась и в подгруппе больных, перенесших геморрагический инсульт. В то же время отсутствовала статистически значимая связь между приемом ривароксабана по 5 мг 2 раза/сут. по сравнению с плацебо и более благоприятным исходом инсульта любого типа (т.е. прием такой дозы ривароксабана не сопровождался меньшим числом баллов по мШР).

Таким образом, несмотря на относительно большее число больных с инсультом в группе приема ривароксабана по 2,5 мг 2 раза/сут. по сравнению с плацебо (41 и 38 больных, соответственно), в группе приема ривароксабана по 2,5 мг 2 раза/сут. по сравнению с плацебо отмечалось статистически значимое снижение частоты развития инвалидирующего или смертельного инсульта.

По мнению авторов данного поискового анализа, не совсем понятно, почему прием ривароксабана по 2,5 мг 2 раза/сут., но не применение более высокой дозы ривароксабана по 5 мг 2 раза/сут., приводил к улучшению исходов инсульта. Однако они предполагают, что применение более высокой дозы антикоагулянта могло обуславливать более высокую частоту геморрагической трансформации ишемического инсульта и последующего ухудшения клинического исхода.

Таким образом, несмотря на то, что основной результат РКИ ATLAS ACS-2-TIMI 51 состоял в подтверждении гипотезы о положительном влиянии приема ривароксабана по 2,5 мг 2 раза/сут. на частоту развития клинических исходов, включенных в комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ, частоты развития ИМ или инсульта, результаты поискового анализа, который, очевидно, может быть только основанием для выдвижения гипотезы, расширяет представление о возможной роли ривароксабана в профилактике инсульта у больных с синусовым ритмом.

Следует отметить, что подобный анализ можно было выполнить только для применения ривароксабана, поскольку, как указывалось ранее, попытки добавления других прямых пероральных антикоагулянтов к стандартной терапии больным с ОКС не приводили к улучшению прогноза в ходе выполнения РКИ дабигатрана и апиксабана.

#### **Влияние добавления низкой дозы ривароксабана к стандартной терапии на риск развития инсульта у больных с хроническим течением заболеваний, обусловленных атеросклерозом**

Несмотря на применение эффективных вмешательств для вторичной профилактики осложнений

ССЗ, примерно у 5-10% больных с ССЗ в течение приблизительно двух лет развивается рецидив заболевания [13]. Использование АСК по сравнению с плацебо с целью вторичной профилактики приводит к снижению риска развития тяжелых осложнений ССЗ и риска смерти от осложнений ССЗ на 19 и 9%, соответственно [15]. Длительный прием антагонистов витамина К как изолированно, так и в сочетании с АСК, был более эффективен для вторичной профилактики после перенесенного острого ИМ, но сопровождался увеличением риска развития кровотечений, включая внутричерепное кровоизлияние [17].

Эффективность применения ривароксабана в сочетании с АСК или в ее отсутствие у больных со стабильным течением ССЗ изучали в РКИ COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) [18]. Полученные результаты свидетельствовали о том, что у больных со стабильным течением сосудистого заболевания, обусловленного атеросклерозом, прием ривароксабана (по 2,5 мг 2 раза/сут.) в сочетании с АСК по сравнению с изолированным приемом АСК приводил к снижению частоты развития осложнений ССЗ и увеличению риска развития тяжелых кровотечений. Изолированный прием ривароксабана (по 5 мг 2 раза/сут.) по сравнению с изолированным приемом АСК не приводил к снижению риска развития осложнений ССЗ и сопровождался увеличением риска развития тяжелых кровотечений.

Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ, инсульта или ИМ, в группе сочетанного приема ривароксабана и АСК (группа P+АСК), группе изолированного приема ривароксабана (группа P) и группе изолированного приема АСК (группа АСК) развились у 4,1, 4,9 и 5,4% больных, соответственно. Для сравнения группы P+АСК и группы АСК по влиянию на основной показатель отношение риска достигало 0,76 (при 95% ДИ 0,66-0,86;  $p < 0,001$ ), а для сравнения группы P и группы АСК — 0,90 (при 95% ДИ 0,79-1,03;  $p = 0,12$ ).

В группе P+АСК по сравнению с группой АСК у большего числа больных развились тяжелые кровотечения (у 3,1 и 1,9%, соответственно; ОР 1,70 при 95% ДИ 1,4-2,05;  $p < 0,001$ ), в основном за счет различий по частоте развития кровотечений, которые служили основанием для обращения в отделение неотложной помощи или госпитализации. Большая часть кровотечений была обусловлена желудочно-кишечными кровотечениями в отсутствие статистически значимых различий между группами по частоте развития смертельных кровотечений, внутричерепных кровоизлияний или кровотечений в жизненно важные органы, с клиническими проявлениями. Следует отметить, что по запросу регуляторных органов

в исследовании COMPASS для тяжелых кровотечений был использован модифицированный критерий Международного общества специалистов по тромбозам и гемостазу (критерии ISTH — International Society on Thrombosis and Haemostasis), которое включало любые кровотечения, при которых требовалась госпитализация, в т.ч. с выпиской в день госпитализации, что отличает исследования COMPASS от других исследований.

Более того, результаты вторичного анализа, которые были доложены на Европейском конгрессе кардиологов в 2018г (available: [www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/bleeding-in-patients-treated-with-anticoagulants-should-stimulate-search-for-cancer](http://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/bleeding-in-patients-treated-with-anticoagulants-should-stimulate-search-for-cancer)), свидетельствовали о том, что в подгруппе больных с тяжелыми кровотечениями, не связанными с желудочно-кишечными кровотечениями, в 5 раз увеличивалась частота выявления рака с локализацией вне желудочно-кишечного тракта (ОР 5,49 при 95% ДИ 3,95-7,62;  $p < 0,0001$ ). Причем профессор Eikelboom подчеркнул, что в ходе выполнения исследования COMPASS “более чем у 1 из 10 больных с тяжелыми кровотечениями в последующем диагностировали рак и >20% всех случаев рака диагноз был установлен у больных с развившимися кровотечениями”. Более того, он подчеркнул, что “если сочетанный прием ривароксабана и АСК позволяет выявить рак на более ранних стадиях, то, вероятно, такая тактика может обуславливать улучшение исходов у больных раком”.

На основании результатов COMPASS ривароксабан зарегистрирован для применения у больных с ишемической болезнью сердца и/или заболеванием периферических артерий с целью “профилактики инсульта, ИМ и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактики острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца или заболеванием периферических артерий в комбинированной терапии с АСК”.

В ходе выполнения исследования COMPASS специально не изучали эффекты терапии у больных, перенесших инсульт в течение предшествующего включению месяца. Следует, однако, отметить, что 1032 больных, включенных в исследование, ранее переносили инсульт, а преимущества сочетанного приема ривароксабана и АСК для профилактики таких неблагоприятных исходов, как смерть от осложнений ССЗ, инсульт или ИМ были устойчивыми у этих больных. Более того, в целом сочетанный прием ривароксабана и АСК по сравнению с изолированным приемом АСК приводил к снижению частоты развития ишемических инсультов.

При анализе отдельных компонентов основного показателя эффективности обращает на себя внимание статистически значимое снижение частоты раз-

вития инсульта при снижении смертности от осложнений ССЗ и статистически незначимом снижении частоты развития ИМ. Как указывалось ранее, в целом неблагоприятные исходы, включенные в основной комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ, частоты развития ИМ и инсульта в группе сочетанного приема ривароксабана и АСК и группе изолированного приема АСК в течение 23 мес. наблюдения развились у 4,1 и 5,4% больных, соответственно ( $p < 0,001$ ). Причем снижение основного показателя в наибольшей степени достигалось именно за счет снижения риска развития инсульта: так в указанных группах смертность от осложнений ССЗ в течение такого периода достигала 1,7 и 2,2% (снижение абсолютного риска —  $САР = 0,5\%$  в год;  $p = 0,02$ ), частота развития ИМ — 1,9 и 2,2%, соответственно, ( $p = 0,14$ ) и риск развития инсульта — 0,9 и 1,6%, соответственно (ОР 0,58 при 95% ДИ 0,44-0,76;  $САР = 0,7\%$ ;  $p < 0,0001$ ). Очевидно, что в основном такое снижение риска развития инсульта было обусловлено снижением риска развития ишемического инсульта или ИНУИ: частота развития ишемического инсульта в группе P+A и группе А составляла 0,7 и 1,4% в год, соответственно, ( $САР = 0,7\%$ ;  $p < 0,001$ ) в отсутствие статистически значимого изменения в течение 23 мес. наблюдения частоты развития геморрагического инсульта (инсульт такого типа развился у 0,2 и 0,1% больных, соответственно ( $p = 0,33$ )).

О внимании экспертов к данным о положительном влиянии приема ривароксабана по 2,5 мг 2 раза/сут. свидетельствует опубликование в журнале *Circulation* статьи с отчетом о детальном анализе частоты развития инсультов разного типа в ходе выполнения исследования COMPASS [19]. Авторы анализа подчеркивают, что в ходе наблюдения, средняя продолжительность которого достигала 23 мес., риск развития ишемического инсульта или ИНУИ в группе P+A по сравнению с группой А снижался почти на 50% (0,7 и 1,4% в год; ОР 0,51 при 95% ДИ 0,38-0,68;  $p < 0,001$ ) в отсутствие статистически значимого снижения риска инсульта в группе изолированного приема ривароксабана по сравнению с группой А (ОР 0,82 при 95% ДИ 0,65-1,05). Более того, в группе P+A по сравнению с группой А статистически значимо на 42% снижался риск развития смертельного и инвалидизирующего инсульта (при оценке по МШР от 3 до 6 баллов): частота развития такого инсульта составляла 0,3 и 0,6% в год; ОР 0,58 при 95% ДИ 0,37-0,89;  $p = 0,01$ ).

Следует подробнее остановиться на установленных в ходе выполнения анализа независимых прогностических факторах риска развития инсульта, так как знание о таких факторах может помочь точнее определить группу больных, у которых сочетанное применение низкой дозы ривароксабана и АСК будет иметь

наибольшее преимущество. К таким факторам относились инсульт в анамнезе, артериальная гипертензия (АГ), повышенный уровень АД при включении в исследование, более пожилой возраст, сахарный диабет (СД), концентрация общего холестерина в крови, сердечная недостаточность, заболевание периферических артерий, низкая скорость клубочковой фильтрации или монголоидная раса. Причем наличие инсульта в анамнезе было наиболее сильным прогностическим фактором развития инсульта (ОР 3,63 при 95% ДИ 2,65-4,97;  $p < 0,0001$ ); в группе А частота повторного инсульта достигала 3,4% в год. Стенозирование сонных артерий на 50% или более, а также ранее выполненная реваскуляризация в бассейне кровоснабжения сонными артериями были прогностическими факторами риска развития ишемического инсульта или ИНУИ. Кроме того, с увеличением риска развития инсультов такого типа были связаны следующие факторы: более пожилой возраст, повышенный уровень систолического АД, повышенный уровень общего холестерина в крови, наличие в анамнезе АГ, СД, перенесенного инсульта, заболевания периферических артерий и принадлежность к монголоидной расе. Развитие геморрагического инсульта было связано с такими факторами, как уровень систолического АД, употребление табака, ранее перенесенный инсульт и принадлежность к монголоидной расе.

Следует отметить, высокую клиническую эффективность сочетанного применения ривароксабана и АСК по сравнению с изолированным приемом АСК в первую очередь для снижения риска развития ишемического инсульта или ИНУИ у больных с инсультом в анамнезе. Частота инсульта такого типа в группе P+A и группе А достигала 1,1 и 3,4% в год, так что CAP составило 67% (ОР 0,33 при 95% ДИ 0,14-0,77;  $p = 0,01$ ,  $r$  для взаимодействия = 0,28). О высокой клинической эффективности свидетельствует и показатель числа больных, которым к терапии АСК следует добавить ривароксабан для предупреждения развития инсульта у 1 больного, который составил 43. Более высокая эффективность добавления ривароксабана к АСК в целом отмечалась в подгруппе больных, ранее перенесших инсульт: неблагоприятные клинические исходы, включенные в комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ, частоты развития инсульта или ИМ, в подгруппе таких больных при сочетанном приеме ривароксабана и АСК и изолированном приеме АСК достигала 3,7 и 6,6% (ОР 0,57 при 95% ДИ 0,34-0,96;  $p = 0,04$ ,  $r$  для взаимодействия = 0,27). Только 36 больным следовало добавить к терапии АСК ривароксабан по 2,5 мг 2 раза/сут. для предупреждения 1 неблагоприятного клинического исхода, включенного в такой показатель. Изолированный прием ривароксабана по сравнению с приемом АСК не влиял статистически значимо на риск развития ишемического инсульта

или ИНУИ (ОР 0,79 при 95% ДИ 0,41-1,52;  $p = 0,47$ ), как и на основной комбинированный показатель в подгруппе больных с инсультом в анамнезе.

На основании выполненного анализа его авторы сделали вывод о том, что применение низкой дозы ривароксабана в сочетании с АСК может считаться перспективным подходом к использованию комбинированной антитромботической терапии для первичной и вторичной профилактики инсульта у больных с клиническими проявлениями атеросклероза, т.е. для тех, кому препарат был назначен по основному показанию.

#### **Связь между добавлением низкой дозы ривароксабана к стандартной терапии больных с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью и снижением риска развития инсульта**

Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования COMMANDER HF (A Study to Assess the Effectiveness and Safety of Rivaroxaban in Reducing the Risk of Death, Myocardial Infarction, or Stroke in Participants with Heart Failure and Coronary Artery Disease Following an Episode of Decompensated Heart Failure) свидетельствовали о том, что у больных с утяжелением клинических проявлений сердечной недостаточности (СН), со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и коронарной болезнью сердца (КБС), но в отсутствие фибрилляции предсердий ( $n = 5022$ ) прием ривароксабана по 2,5 мг 2 раза/сут. по сравнению с плацебо при медиане продолжительности наблюдения 21,1 мес. не приводит к снижению частоты развития таких неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной комбинированный показатель, как смерть, ИМ или инсульт (ОР 0,94 при 95% ДИ 0,84-1,05;  $p = 0,27$ ) [20]. Причем отсутствовало статистически значимое влияние приема низкой дозы ривароксабана на комбинированный показатель безопасности частоты развития смертельного кровотечения или кровотечения в жизненно важном органе, которое могло привести к стойкой инвалидности (ОР 0,80 при 95% ДИ 0,43-1,49;  $p = 0,48$ ).

В ходе выполнения вторичного анализа данных участников исследования COMMANDER HF оценивали влияние приема ривароксабана по 2,5 мг по сравнению с плацебо на комбинированный показатель частоты развития таких тромбоэмболических осложнений, как ИМ, ишемический инсульт, внезапная смерть или смерть в отсутствие свидетелей, эмболия легочной артерии или тромбоз глубоких вен с клиническими проявлениями [21]. Результаты такого анализа свидетельствовали о статистически значимом уменьшении числа больных, у которых развились тромбоэмболические осложнения, включая внезапную смерть или смерть в отсутствие свидетелей при

приеме низкой дозы ривароксабана по сравнению с плацебо (такие исходы развились у 13,1 и 15,5% больных, соответственно; ОР 0,83 при 95% ДИ 0,72-0,96;  $p=0,01$ ). Таким образом, результаты такого анализа подтверждают высокую частоту развития тромбоэмболических осложнений у больных с СН, КБС и синусовым ритмом. Тем не менее, следует напомнить, что несмотря на то, что прием ривароксабана приводил к статистически значимому снижению риска развития тромбоэмболических осложнений у больных с недавним утяжелением СН, эти неблагоприятные исходы не становились основной причиной смерти или развития инвалидности у таких больных.

Нельзя не вспомнить, что в целом отрицательные результаты исследования WARCEF (Warfarin versus Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction) [22], в которое были включены больные с СН, сниженной ФВЛЖ и синусовым ритмом, свидетельствовали о статистически значимом снижении частоты развития ишемического инсульта при приеме варфарина по сравнению с приемом АСК (частота таких исходов составляла 0,72 и 1,36 случаев на 100 человеко-лет; ОР 0,52 при 95% ДИ 0,33-0,82;  $p=0,005$ ). Однако прием варфарина по сравнению с приемом АСК приводил к существенному увеличению в 2 раза риска развития тяжелых кровотечений, которая достигала 1,78 и 0,87 случаев на 100 человеко-лет (отношение шансов 2,05 при 95% ДИ 1,36-3,12;  $p<0,001$ ).

Далее подробнее остановимся на данных о частоте развития инсульта у больных, включенных в исследование COMMANDER HF. Несмотря на то, что в целом результаты исследования COMMANDER HF не подтвердили гипотезу об обоснованности изучаемой тактики, при анализе компонентов основного показателя обращает на себя внимание снижение риска развития инсульта. Так, в группе ривароксабана и группе плацебо умерли от любой причины 21,8 и 22,1% больных, соответственно (ОР 0,98 при 95% ДИ 0,87-1,10); ИМ развился у 3,9 и 4,7% больных, соответственно (ОР 0,83 при 95% ДИ 0,63-1,08), а инсульт у 2 и 3% больных, соответственно (ОР 0,66 при 95% ДИ 0,47-0,95). То есть среди всех неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель статистически значимо снижался только риск развития инсульта. Следует отметить, что частота применения АСК в сочетании с тиенопиридиновым производным или в его отсутствие в ходе выполнения исследования COMMANDER HF достигала 93,1%, а ДААТ при включении в исследование применяли 34,8% больных.

Такой эффект ривароксабана у больных с СН привлекает внимание экспертов. Так, Santulli G [23], отмечает, что несмотря на отсутствие благоприятного влияния приема ривароксабана по сравнению с плацебо на риск смерти от любой причины у больных с СН, КБС и синусовым ритмом, добавление к терапии ривароксабана по 2,5 мг 2 раза/сут. приводило

к снижению риска развития инсульта. По его мнению, дополнительная стратификация риска развития инсульта с использованием таких дополнительных факторов риска, как АГ, СД и заболевание периферических артерий, может быть полезна для выявления подгруппы больных с СН, низкой ФВЛЖ и синусовым ритмом, у которых применение антикоагулянтов будет обуславливать наибольшие преимущества. Кстати, авторы исследования COMMANDER HF предположили, что отсутствие в ходе выполнения исследования мониторинга электрокардиограммы не позволяет полностью исключить, что влияние приема ривароксабана на риск развития инсульта могло быть обусловлено, по крайней мере, отчасти, положительным влиянием на риск развития инсульта у больных с субклинической фибрилляцией предсердий [20]. Однако такое объяснение, по-видимому, не очень обоснованно, так как применение низкой дозы ривароксабана вряд ли было бы достаточно эффективно для профилактики эмболий из полостей сердца.

#### **Возможные механизмы положительного влияния приема низких доз ривароксабана на риск развития инсульта**

В целом причины развития инсульта гетерогенны, но большая часть инсультов обусловлены эмболией, источником которых становятся либо патологически измененные артерии, либо полости сердца [24]. Данные о снижении риска развития инсульта при применении комбинированной антитромботической терапии с использованием низкой дозы ривароксабана и АСК подтверждают гипотезу о том, что снижение свертываемости крови за счет добавления ингибитора Ха фактора к АСК по сравнению с изолированным приемом АСК приводит к более эффективному снижению риска развития эмболий в сосуды мозга, источником которых были не полости сердца. Известно, что Ха фактор взаимодействует с рецептором, активируемым протеазой 1-го и 2-го типа. Активация таких рецепторов в стенке артерий может приводить к усилению дисфункции эндотелия и выраженности воспаления [25]. Таким образом, подавление Ха фактора с помощью ривароксабана может снизить риск развития инсульта у больных с атеросклерозом за счет нескольких механизмов. Кроме того, ингибирование агрегации тромбоцитов может быть необходимо для подавления начала образования тромбов в участках повреждения эндотелия. Полученные в ходе выполнения исследования COMPASS данные позволяют предположить наличие синергизма эффектов антиагреганта и антикоагулянта в профилактике развития осложнений атеросклероза, что подтверждает результаты ранее выполненных исследований с гистологической оценкой тканей, которые свидетельствовали о преимуществах

сочетанного применения АСК и гепарина по сравнению с изолированным использованием таких препаратов у больных с ОКС [26]. Следует также отметить, что применение ривароксабана по 2,5 мг 2 раза/сут. может быть недостаточно для статистически значимого увеличения риска развития геморрагического инсульта даже при сочетанном применении с АСК, в то время как прием ривароксабана по 5 мг 2 раза/сут. сопровождался увеличением частоты развития такого неблагоприятного исхода.

Результаты экспериментального исследования на трансгенных мышах позволяют предположить, что V фактор свертывания тромбоцитарного происхождения представляет собой ключевой медиатор развития артериального тромбоза *in vivo*, способствующий активации тромбоцитов и повышению свертываемости крови [27]. Такой фактор участвует в соединении протромбиназного комплекса с Ха фактором в месте разрыва атеросклеротической бляшки. В результате образуется большое количество тромбина на поверхности активированного тромбоцита и по механизму обратной связи отмечается ранняя активация свертывающего каскада. Считается, что прямые ингибиторы тромбина, в частности дабигатран, могут не приводить к такому же уменьшению образования тромбина, которое вызывают ингибиторы Ха фактора [27, 28]. Такую концепцию подтверждают данные о том, что V фактор свертывания крови человека высвобождается из  $\alpha$ -гранул активированных тромбоцитов при их частично активированном состоянии, а Ха фактор оказывает в 50-100 раз большее влияние на активацию выделяемого тромбоцитами V фактора по сравнению с тромбином. Расположение активированного V фактора на поверхности тромбоцитов облегчает его связывание с Ха фактором, в результате чего образуется мощный комплекс активатора протромбина (протромбиназный комплекс). Активность такого комплекса уменьшается за счет действия прямых ингибиторов Ха фактора, но на нее не влияют ингибиторы тромбина. За счет эффектов протромбиназы тромбоцитов может образовываться слишком много тромбина, и его концентрация не может существенно изменяться за счет действия ингибиторов тромбина [29, 30]. Следовательно, активация тромбоцитов и образование начального протромбиназного комплекса играют важную роль на ранних стадиях образования артериального тромбоза. Подавление прогрессирования образования сгустка на ранних стадиях формирования тромбоза представляется особенно важным не только для профилактики развития инсульта, но и для уменьшения тяжелых последствий инсульта в случае его развития, о чем свидетельствуют обсуждаемые ранее результаты вторичного анализа данных о больных, включенных в исследование ATLAS ACS-2-TIMI 51, а также исследования COMPASS [16, 18].

Представления о взаимодействии между тромбоцитами и системой свертывания крови, а также о влиянии такого взаимодействия на ингибирование тромбоцитов, подтверждают данные о том, что подавление *ex vivo* тромбоцитарных рецепторов P2Y<sub>12</sub> с помощью клопидогрела уменьшает быструю экспозицию тканевого фактора в экспериментальной модели на мышцах и уменьшает зависимость от тканевого фактора активность Ха фактора в суспензии тромбоцитов и нейтрофилов [31]. Применение клопидогрела существенно и быстро подавляет аннексин-связывающую активность тромбоцитов [32] и увеличивает продолжительность периода до образования тромбоцитарно-фибринового сгустка, измеряемого с помощью тромбоэластографии, которая считается маркером скорости образования тромбина [33]. Результаты других исследований также подтверждают данные об уменьшении прокоагулянтной активности тромбоцитов при добавлении *in vitro* ингибиторов P2Y<sub>12</sub> [34, 35]. Очевидно, что указанными эффектами можно объяснить не только уменьшение частоты развития инсульта, но и влияние на частоту развития смертельных и инвалидизирующих инсультов, которая, очевидно, зависит от скорости образования тромбоза в ранней фазе развития ишемического инсульта.

### Заключение

Таким образом, в ходе выполнения вторичного анализа данных о больных, включенных в несколько крупных РКИ (ATLAS ACS-2-TIMI 51, COMPASS и COMMANDER HF) можно предположить, что добавление ривароксабана по 2,5 мг 2 раза/сут. к стандартной терапии, включающей антиагреганты, приводит к снижению риска развития инсульта и/или уменьшению его тяжести, оцениваемой по неврологическим показателям. Очевидно, что результаты вторичного анализа в целом не могут быть основанием для изменения тактики лечения и/или расширения показаний для применения лекарственного средства. Однако полученные данные о снижении риска развития инсульта у широкого круга больных с заболеваниями, обусловленными атеросклерозом, за счет добавления к стандартной терапии низкой дозы ривароксабана (по 2,5 мг 2 раза/сут.) могут стать основанием для более частого применения такой дозы ривароксабана по одобренным показаниям, а также основанием для планирования и проведения исследований по оценке эффективности применения низкой дозы ривароксабана для снижения риска развития инсульта у больных с атеросклерозом в разных клинических ситуациях.

**Отношения и деятельность:** публикация подготовлена при поддержке компании АО "БАЙЕР", PP-XAR-RU-0290-1.

## Литература/References

- Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation*. 1994;90:61-8.
- Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, et al. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med*. 2005;143:241-50.
- Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, et al. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362:789-97.
- Keisu M, Andersson TB. Drug-induced liver injury in humans: the case of ximelagatran. *Handb Exp Pharmacol*. 2010;196:407-18. doi:10.1007/978-3-642-00663-0\_13.
- Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*. 2011;32:2781-9. doi:10.1093/eurheartj/ehr113.
- Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365:699-708. doi:10.1056/NEJMoa1105819.
- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2012 Jan 5;366(1):9-19. doi:10.1056/NEJMoa1112277. Epub 2011 Nov 13.
- Chen B, Cheng Q, Yang K, Lyden PD. Thrombin mediates severe neurovascular injury during ischemia. *Stroke*. 2010 Oct;41(10):2348-52. doi:10.1161/STROKEAHA.110.584920. Epub 2010 Aug 12.
- Lee da Y, Park KW, Jin BK. Thrombin induces neurodegeneration and microglial activation in the cortex *in vivo* and *in vitro*: proteolytic and non-proteolytic actions. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;346:727-38.
- Nishino A, Suzuki M, Ohtani H, et al. Thrombin may contribute to the pathophysiology of central nervous system injury. *J Neurotrauma*. 1993;10:167-79.
- Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014;383:245-54.
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics — 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012 Jan 3;125(1):e2-e220. doi:10.1161/CIR.0b013e31823ac046. Epub 2011 Dec 15.
- Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA*. 2010 Sep 22;304(12):1350-7. doi:10.1001/jama.2010.1322. Epub 2010 Aug 30.
- Ducrocq G, Amarencu P, Labreuche J, et al. A history of stroke/transient ischemic attack indicates high risks of cardiovascular event and hemorrhagic stroke in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2013 Feb 12;127(6):730-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.141572. Epub 2012 Dec 31.
- Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009 May 30;373(9678):1849-60. doi:10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
- Daaboul Y, Korjian S, Plotnikov AN, et al. Rivaroxaban and Post-Stroke Neurological Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1048-9. doi:10.1016/j.jacc.2017.12.045.
- Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulants in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:Suppl S:62S-69S.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *NEJM*. 2017;377:1319-30. doi:10.1056/NEJMoa1709118.
- Sharma M, Hart RG, Connolly SJ, et al. Stroke Outcomes in the COMPASS Trial. *Circulation*. 2019;139:1134-45. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035864.
- Zannad F, Anker SD, Byra WM, et al. Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2018 Oct 4;379(14):1332-1342. doi:10.1056/NEJMoa1808848. Epub 2018 Aug 27.
- Greenberg B, Neaton JD, Anker SD, et al. Association of Rivaroxaban With Thromboembolic Events in Patients With Heart Failure, Coronary Disease, and Sinus Rhythm: A Post Hoc Analysis of the COMMANDER HF Trial. *JAMA Cardiol*. 2019 Apr 24. doi:10.1001/jamacardio.2019.1049. [Epub ahead of print].
- Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med*. 2012;366:1859-69. doi:10.1056/NEJMoa1202299.
- Santulli G. Stroke prevention: Learning from the master (and COMMANDER). *Sci Transl Med*. 2018;10(459). pii: eaav0340. doi:10.1126/scitranslmed.aav0340.
- Hart RG, Diener HC, Couetts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014 Apr;13(4):429-38. doi:10.1016/S1474-4422(13)70310-7.
- Spronk HM, de Jong AM, Crijns HJ, et al. Pleiotropic effects of factor Xa and thrombin: what to expect from novel anticoagulants. *Cardiovasc Res*. 2014 Mar 1;101(3):344-51. doi:10.1093/cvr/cvt343. Epub 2014 Jan 2.
- Eikelboom JW, Quinlan DJ, Mehta SR, et al. Unfractionated and low-molecular-weight heparin as adjuncts to thrombolysis in aspirin-treated patients with ST-elevation acute myocardial infarction: a meta-analysis of the randomized trials. *Circulation*. 2005;112:3855-67.
- Ren M, Li R, Chen N, et al. Platelet-derived factor v is a critical mediator of arterial thrombosis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006345. doi:10.1161/JAHA.117.006345.
- Gurbel PA, Fox KAA, Tantry US, et al. Combination Antiplatelet and Oral Anticoagulant Therapy in Patients With Coronary and Peripheral Artery Disease. *Circulation*. 2019;139:2170-85. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033580.
- Monković DD, Tracy PB. Functional characterization of human platelet-released factor V and its activation by factor Xa and thrombin. *J Biol Chem*. 1990;265:17132-40.
- Esmon CT. What did we learn from new oral anticoagulant treatment? *Thromb Res*. 2012;130(suppl 1):S41-S43. doi:10.1016/j.thromres.2012.08.271.
- Leon C, Alex M, Klocke A, et al. Platelet ADP receptors contribute to the initiation of intravascular coagulation. *Blood*. 2004;103:594-600. doi:10.1182/blood-2003-05-1385.
- Gurbel PA, Bliden KP, Antonino MJ, et al. Time dependence of clopidogrel loading effect: platelet activation versus platelet aggregation. *Thromb Res*. 2012;129:1-2. doi:10.1016/j.thromres.2011.07.048.
- Gurbel PA, Bliden KP, Guyer K, et al. Delayed thrombin-induced platelet-fibrin clot generation by clopidogrel: a new dose-related effect demonstrated by thrombelastography in patients undergoing coronary artery stenting. *Thromb Res*. 2007;119:563-70. doi:10.1016/j.thromres.2006.05.006.
- Judge HM, Buckland RJ, Sugidachi A, et al. The active metabolite of prasugrel effectively blocks the platelet P2Y<sub>12</sub> receptor and inhibits procoagulant and pro-inflammatory platelet responses. *Platelets*. 2008;19:125-33. doi:10.1080/09537100701694144.
- Behan MW, Fox SC, Heptinstall S, Storey RF. Inhibitory effects of P2Y<sub>12</sub> receptor antagonists on TRAP-induced platelet aggregation, procoagulant activity, microparticle formation and intracellular calcium responses in patients with acute coronary syndromes. *Platelets*. 2005;16:73-80. doi:10.1080/09537100400005634.